

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend

Direktor: Professor Dr. E. S. Bücherl

DAS α_1 -FÖTOPROTEIN (AFP)

Ergebnisse der Grundlagenforschung
und klinische Bedeutung

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnarzt Joachim Petrasch

aus Alt-Landsberg

1973

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend

Direktor: Professor Dr. E. S. Bücherl

DAS α_1 -FÖTOPROTEIN (AFP)

Ergebnisse der Grundlagenforschung
und klinische Bedeutung

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnarzt Joachim Petrasch

aus Alt-Landsberg

Referent: Frau Professor Dr. Hilde Götz
Korreferent: Herr Professor Dr. Dr. Rudolf Stellmach



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund-
und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21. Juni 1973

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG
2. HAUPTTEIL
 - 2.1 Nomenklatur
 - 2.2 Elektrophoretische und immunelektrophoretische Charakterisierung
 - 2.3 Physiko-chemische Eigenschaften
 - 2.4 Biochemische Eigenschaften
 - 2.5 Vorkommen und Bildungsort
 - 2.6 Nachweismethoden
 - 2.6.1 Immundiffusionstechniken
 - 2.6.1.1 Zweidimensionale Immundoppeldiffusion
 - 2.6.1.2 Einfache radiale Immundiffusion
 - 2.6.1.3 Elektroimmundiffusionstechnik
 - 2.6.1.4 Zweidimensionale Diffusionstechnik
 - 2.6.2 Immunelektrophoretische Techniken
 - 2.6.2.1 Immunelektrophorese
 - 2.6.2.2 Überwanderungselektrophorese
 - 2.6.3 Latex-Technik
 - 2.6.4 Hämagglutinationstechnik
 - 2.6.5 Immunofluoreszenztechnik
 - 2.6.5.1 Direkte Methode
 - 2.6.5.2 Indirekte Methode
 - 2.6.6 Radioimmunologische Techniken
 - 2.7 Klinische Erfahrungen
 - 2.7.1 Primäres Leberzellkarzinom
 - 2.7.2 Teratome
 - 2.7.3 Leberparenchymerkrankungen
 - 2.7.4 Karzinome anderer Organe mit Lebermetastasen
 - 2.7.5 Karzinome anderer Organe ohne Lebermetastasen
 - 2.7.6 Klinisch Gesunde
3. DISKUSSION
4. ZUSAMMENFASSUNG
5. LITERATUR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG

Das α_1 -Fötoprotein, nach internationaler Übereinkunft AFP abgekürzt, ist ein fötales Serumprotein mit der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit von α -Globulinen.

Ein dem menschlichen AFP nahestehendes Fötoprotein wurde bereits 1944 von PEDERSEN (72) aus dem Serum eines zwei Wochen alten Kalbes isoliert, physikochemisch charakterisiert und vom Autor als Fetuin bezeichnet.

PEDERSEN stellte fest, daß dieses bis dahin unbekannte α -Globulin im Serum des Kalbes unmittelbar nach der Geburt seine höchste Konzentration aufwies und mit zunehmender Entwicklung des Tieres aus der Blutbahn verschwand.

In seiner ersten Mitteilung hält es PEDERSEN für nicht ausgeschlossen, daß bereits Jahre vor ihm SVEDBERG und ANDERSSON (100) im Serum von Hühnerembryonen ein gleichartiges Fötoprotein mit einer Wanderungsgeschwindigkeit von Albuminen wahrgenommen hat. Mit hoher Wahrscheinlichkeit handelte es sich dabei um ein α_1 -Fötoprotein, das bekanntlich zu den schnellwandernden

α -Globulinen gehört und somit unter einem asymmetrischen breitbasigen Albumin verdeckt sein konnte.

1956 haben BERGSTRAND und CSAR (18) im Serum eines menschlichen Föten ein Protein nachgewiesen, das ebenfalls einem schnellwandernden α_1 -Globulin entsprach und das im Serum von Erwachsenen nicht nachweisbar war.

VAN FURTH und ADINOLFI (110) haben in ihren Studien über menschliches AFP festgestellt, daß die höchste Konzentration von 300 mg/100 ml um die 12. - 13. Woche der Entwicklungsphase erreicht wird, um danach sukzessive auf eine Konzentration von 5,5 mg/100 ml zum Zeitpunkt der Geburt abzusinken. Wenige Wochen nach der Geburt war AFP im Serum des Menschen nicht mehr nachzuweisen.

Zu gleichartigen Ergebnissen ist TATARINOV (102, 103) gekommen, der in menschlichen Seren von Föten und Neugeborenen ein embryospezifisches α_1 -Globulin aufzeigen konnte.

GITLIN und BOESMANN (32) haben schließlich bei zwölf Säugetierarten die Produktion von embryospezifischen Serumproteinen, unter ihnen das AFP, nachgewiesen und festgestellt, daß diese fötalen Faktoren nach der Geburt nicht mehr faßbar waren.

In neuerer Zeit konnten MASOPUST und Mitarbeiter (59) ebenfalls mehrere Typen von embryospezifischen Proteinen unterscheiden. Zufolge dieser Studien können heute α_1 -, β_1 - sowie β_2 -Fötoproteine im fötalen und Neugeborenen-Serum von Säugetieren und Menschen aufgrund ihrer elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit differenziert werden.

Nach Untersuchungen von KITHIER (47) soll das menschliche AFP mit dem von PEDERSEN entdeckten Fetuin nicht identisch sein.

Bis zum Jahr 1963 kam dem AFP keine andere Bedeutung als die eines passager in der Entwicklung eines Orga-

nismus auftretenden Fötoproteins zu, aus dessen Konzentrationen allenfalls Rückschlüsse auf den Reifungsgrad eines Föten gezogen werden konnte.

In jenem Jahr machten jedoch ABELEV und dessen Mitarbeiter (1,29) an hepatomtragenden Mäusen die Beobachtung, daß im Serum dieser Tiere ein embryospezifisches α -Globulin in Erscheinung trat. Drei Jahre später konnten ABELEV (13) ebenso wie 1967 GRABAR und Mitarbeiter (39) dasselbe Phänomen auch bei Ratten mit primärem Leberzellkarzinom beobachten.

Beim Menschen wurde das AFP bei Patienten mit primärem Leberzellkarzinom erstmals 1964 von TATARINOV (101,103) festgestellt.

In den darauffolgenden Jahren hat eine große Anzahl von Untersuchungen verschiedener Autoren diesen Befund bestätigen können (Tab.7).

Darüber hinaus wurde auch bei Teratoblastomen der Testes und der Ovarien, in welchen vermutlich embryonale Anteile von Leberzellen enthalten waren, das AFP gefunden (Tab.10).

Vereinzelte wurde AFP auch bei anderen Erkrankungen der Leber ohne Vorhandensein eines Karzinoms, wie z.B. bei Lebercirrhosen und virusbedingten Hepatitisformen nachgewiesen (Tab.11).

Auch über Fälle von Tumoren des Gastrointestinaltraktes mit Lebermetastasen, bei denen AFP im Serum festgestellt wurde, ist berichtet worden (Tab.12).

Die Beobachtungstatsache, daß bei primären Leberzellkarzinomen und bei Teratomen das AFP in einem relativ großen Prozentsatz im Serum nachweisbar wird, hat das Interesse der Grundlagenforschung wie auch der Kliniker in hohem Maße geweckt und zu einer Fülle von Ergebnissen geführt.

Im nachfolgenden sollen die wichtigsten Befunde zur Charakterisierung des AFP sowie Befunde klinischer Untersuchungen mit der Frage über Bedeutung für Differentialdiagnose und Prognose zusammenfassend dargestellt werden.

2. HAUPTTEIL

2.1 Nomenklatur

Nach neuester internationaler Übereinkunft (WHO - IARC : Annual Report of International Agency for Research of Cancer, 1969) wird das α_1 -Fötoprotein als AFP bezeichnet und der Gruppe der Onko-Fötalen Antigene (OFA) (9) vom primären Typ zugeordnet.

Synonyma, welche ursprünglich von den jeweiligen Entdeckern gebraucht wurden, sollen möglichst bei der Abhandlung von Arbeiten zum Thema AFP vermieden werden. Die Bezeichnung α_1 -Fötoprotein wird jedoch in vielen wissenschaftlichen Arbeiten auch heute noch beibehalten; sie dient vor allem der Differenzierung gegenüber α_2 -Fötoproteinen mit geringerer elektrophoretischer Wanderungsgeschwindigkeit, d.h. solcher vom Typ der α_2 -Fötoproteine.

Synonyma des AFP sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

2.2 Elektrophoretische und immunelektrophoretische Charakterisierung

Das AFP verhält sich elektrophoretisch wie ein schnellwanderndes α_1 -Globulin. Bei einfacher Elektrophorese auf Papier, Celluloseacetatfolien, im Agar- und Agarosegel und im Polyacrylamidgel (PAA) imponiert es als eine Verbreiterung oder "Doppelung" der Albuminfraktion. Das AFP wurde deshalb auch als "Postalbumin" bezeichnet. Bei relativ niedrigen Konzentrationen kann es leicht übersehen werden.

Spezies	Synonyma	Entdecker	Jahr	Zitat
Mensch	x-Component	BERGSTRAND u. CSAR	1956	18
	F-Protein	GALDO et al.	1959	30
	α_1 -Fetoprotein	MURALT et ROULET	1961	64
	ESA-Globulin	TATARINOV	1964	101
	Fetoprotein	MASOPUST	1966	57
	α_F -Globulin	ABELEV et al.	1967	5
	Fetal- -Globulin	HOUSTEK et al.	1968	44
	α_1 -Fetospecific-serumprotein	URIEL	1969	108

Tab. 1: Synonyma des AFP beim Menschen.

Spezies	Synonyma	Entdecker	Jahr	Zitat
Rind	Fetuin	PEDERSEN	1944	72
	Fetal-X-Globulin	KITHIER et al.	1968	47
Maus	α_F -Globulin	ABELEV et al.	1963	2
Ratte	LA-Antigen	STANISLAWSKI-BIRENCWAJG	1965/67	97, 99
	Postalbumin	KIRSH et al.	1967	45
	Fetal- α_1 -Globulin	KITHIER et PROKES	1966	46
	α -F-Globulin	ABELEV	1965	3

Tab. 2: Synonyma des AFP bei Tieren

Dagegen vermag die immunoelektrophoretische Analyse unter Verwendung eines spezifischen monovalenten Anti-AFP-Serums die deutliche Darstellung des typischen Präzipitats.

Das AFP stellt sich im Serum von Föten und Neugeborenen regelmäßig als eine einheitliche Fraktion dar. Befunde an AFP-positiven Seren von Hepatomkranken, die mit Hilfe der zweidimensionalen Immunelektrophorese nach LAURELL (52) erzielt wurden, weisen jedoch darauf hin, daß das AFP des primären Leberkarzinoms bis zu vier Subfraktionen erkennen läßt (76).

2.3 Physiko-chemische Eigenschaften

Voraussetzung für das Studium der physiko-chemischen Eigenschaften des AFP war die Reindarstellung des Proteins. Zu diesem Zweck wurden im wesentlichen folgende Verfahren angewandt:

Die Elektrofokussierung, beginnend bei $\text{pH}_4 - \text{pH}_6$ und $+7^\circ \text{C}$ mit 300 Volt und nach 12 Stunden steigend auf 700 Volt (82).

Elektrophoretische Trennung des AFP-haltigen Serums oder Homogenats in einem Polyacrylamidgel (PAA-Gel) und nachfolgende Ausstanzung und Elution der Fraktion (26). WEBER und OSBORN (111) variieren die elektrophoretische Trennung im PAA-Gel dahingehend, daß sie SDS (Sodiumdodecylsulfate) zusetzen und nach der Trennung ebenfalls eluieren.

Das Verfahren mit Ammoniumsulfatfällung, DEAE Ionenaustauschchromatographie, Gelfiltration über Sephadex G-100

sowie Konzentration durch Ultrafiltration wurde von RAPP und LEHMANN (80) zur Reindarstellung des AFP aus Tumoraszites benutzt. Bei diesem klassischen Verfahren ist jedoch nicht das Vorhandensein 2 bis 3 weiterer Serumproteine in der letzten Fraktion auszuschließen, die sich aufgrund ihres Molekulargewichtes und isoelektrischen Punktes von dem AFP nicht abtrennen lassen. Eine weitere Reinigung ist somit wohl erst nach Anwendung von Immunadsorptionsverfahren möglich (80,98).

Molekulargewichtsbestimmungen wurden von einer Reihe von Autoren vorgenommen. Die Befunde sind zusammen mit weiteren physiko-chemischen Werten in Tab. 3 wiedergegeben.

2.4 Biochemische Eigenschaften

Das AFP ist ein Glykoprotein mit einem Gesamtkohlenhydratgehalt von 4,3 % davon 2,2 % Hexose, 1,2 % Hexosamin und 0,9 % Mukoid (82,83), (Tab. 4). Dabei sei noch auf den Unterschied verwiesen zwischen AFP menschlicher Föten und dem AFP von Hepatomtragenden Patienten.

Nach den Untersuchungen und Überlegungen von PURVES und Mitarbeitern (76) soll die Darstellung von Subfraktionen bzw. elektrophoretischen Polymorphismen von Unterschieden in der Konzentration der "sialic acid" (Mukoid) abhängig sein. Die Behandlung mit Neuraminidase führt zur Reduzierung der sauren Anteile der "sialic acid" bis auf eine Komponente. Die Neuraminidase bewirkt u.a. eine Abschwächung der immunologischen Reaktivität des AFP um etwa 30 %.

Nach Untersuchungen von NISHI (67) ist das AFP, gemessen an seiner Aminosäurezusammensetzung, nach Art der

	Molekulargewicht	Sedimentationskoeffizient	Isoelektr. Punkt	Diffusionskoeffizient	Extinktionskoeffizient	Autor	Zit.
	MG	S_{20}^0	-	D_{20}	$E \frac{1\%}{1\text{cm}}$		
menschl. AFP	64.600	4,5	-	6,18	5,30	NISHI	67
"	70.000	5	-	-	-	GITLIN, BOESMANN	32
"	70.000	-	4,75	-	-	RUOSLAHTI, SEPPÄLÄ	28
"	51.000 Geschätzt auf Grund des Kav	-	-	-	-	RAPP, LEHMANN	80
"	64.000	4,5	-	-	-	BERGSTRAND, CSAR	18
"	70.000	5	-	-	-	MASOPUST	20
Fetuin vom Rinderembryo	48.000	-	-	-	-	SPIRO	69

Tab. 3: Physiko-chemische Eigenschaften des AFP und Fetuin

Fötus	Hepatom	
2,2	2,0	Hexose
1,2	1,1	Hexosamin
0,9	0,9	Mukoid
4,3	4,0	Total

Tab.: 4

Biochemischer Unterschied zwischen AFP menschlicher Föten und dem AFP von Patienten mit gesichertem Leberzellkarzinom bezüglich des KH-Anteils in Prozent

übrigen Serumproteine des α -Globulinbereichs aufgebaut. Es besteht demnach zu 96 % aus Protein und zu ca. 4 % aus Kohlenhydraten, was den oben angegebenen Befunden entspricht.

Im Vergleich zu menschlichem AFP weist das Fetuin des Kalbes, wie bereits vorher dargelegt (vergl. S. 3)(47), eine Reihe unterschiedlicher Eigenschaften auf:

So haben OSHIRO und EYLAR (70) einen wesentlich höheren KH-Anteil von 24,5 % im Fetuin - gegenüber 4,3 % im AFP - festgestellt. Der Vollständigkeit halber sei hier auch noch einmal auf die Unterschiede im Molekulargewicht hingewiesen (Tab.3).

2.5 Vorkommen und Bildungsort

Unter physiologischen Bedingungen wird das AFP in der Leber, im Eidottersack sowie im Gastrointestinaltrakt gebildet und ist dort mindestens ab der vierten Gestationswoche nachweisbar. Die höchste Konzentration des AFP findet sich jedoch in der Leber. Zeitlich wird das Optimum zwischen der 12. und 13. Lebenswoche festgestellt: es liegt um 300 mg/100 ml (32,53).

Die AFP-Produktion seitens des Verdauungstraktes liegt wesentlich unter der der Leber. AFP des Eidotters wird in den ersten 4,5 - 8,5 Wochen in großer Menge produziert. Sie ist mit der fötalen Leber vergleichbar, zeigt jedoch im weiteren Verlauf der fötalen Entwicklung einen raschen Abfall (34).

In Ausnahmefällen wurde auch in der Plazenta AFP gefunden (110, 34). In anderen Organen, wie Milz, Niere, Lunge, Intestinaltrakt, Magen, Herz, Hirn, Skelettmuskel,

konnte, trotz Anwendung hochsensibler Nachweismethoden, AFP nicht objektiviert werden (3,4,33,110,112).

Darüber hinaus besteht eine Diskrepanz zwischen den Befunden einiger Autoren, welche im Bereich des Intestinaltraktes einschließlich des Magens AFP nicht nachweisen konnten (3,4,110,112), während GITLIN et al., wie oben dargelegt, AFP sehr wohl im Intestinaltrakt aufzeigen konnte (34).

Außer in den genannten Geweben wird AFP physiologischerweise im Blut, Urin und den Amnionflüssigkeiten des Föten sowie in dem Nabelschnurblut festgestellt (89).

Die Maximalkonzentration des AFP fällt im Verlaufe der normalen Entwicklungsphase eines Föten bis zum Partus sukzessive ab und erreicht bis zum elften Tage post partum praktisch seinen Nullpunkt. Bei Frühgeborenen wird AFP bis zu etwa vier Wochen nach der Geburt noch nachweisbar (7,53,89).

Außer in fötalen Organen und biologischen Flüssigkeiten wurde AFP bei Graviden von der 15. Schwangerschaftswoche an in 98 - 100 % der Fälle nachgewiesen, während vor der 15. Schwangerschaftswoche nur in 10,5 % der Fälle AFP objektiviert werden konnte (7,53).

Darüber hinaus haben SEPPÄLÄ und Mitarbeiter (89) quantitative Untersuchungen über Beziehungen zwischen mütterlichem und fötalem AFP-Spiegel angestellt (Abb. 1) (89). Demzufolge besteht eine direkte Korrelation zwischen dem AFP-Serum-Spiegel des Föten und dem der Mutter.

Weiterhin wurde festgestellt, daß das AFP während der Schwangerschaft bis zum partus kontinuierlich ansteigt.

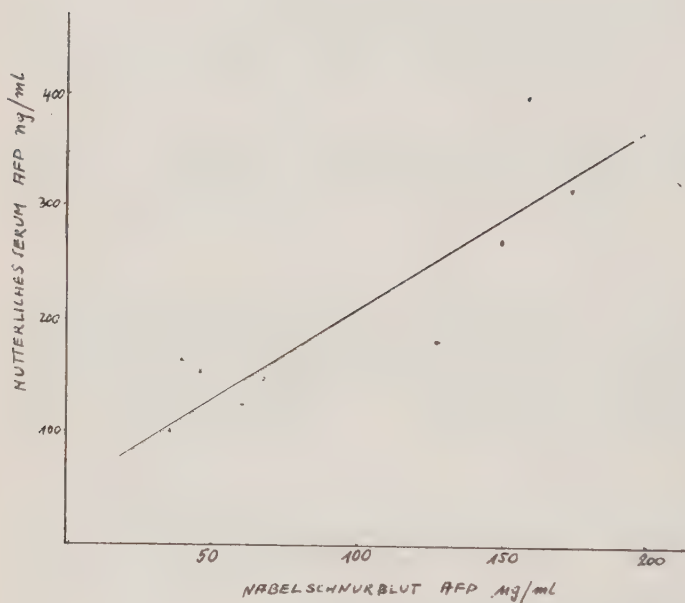


Abb. 1: Vergleich von AFP-Konzentrationen von mütterlichen Seren und Nabelschnurblut

Nach den Angaben von SEPPÄLÄ (89) steigt der Spiegel von 1-10 ng/ml im ersten Schwangerschaftsdrittel auf 550 ng/ml im letzten an. Schließlich wurde von RUOSLAHTI und SEPPÄLÄ (84) sowie PURVES (78) in den Seren gesunder nicht schwangerer Erwachsener das AFP in geringen Spuren gefunden.

Unter pathologischen Bedingungen steht als Produktionsstätte des AFP die Karzinomzelle der Leber im Vordergrund. In einem Fall eines primären Leberkarzinoms beim Erwachsenen wurde AFP außer in Homogenaten der Leber in praktisch allen anderen Organen einschließlich des Gehirns nachgewiesen (44).

Ebenfalls bei Patienten mit primärem Leberkarzinom wurde im Homogenat des Tumors ebenso wie im Ascites und Serum AFP nachgewiesen (36,61,80).

Hinsichtlich der histotopographisch faßbaren Befunde mittels fluoreszenzoptischer Methoden konnten drei Bezirke im Bereich AFP-positiver Tumorzellen differenziert werden (68):

1. Diffus im gesamten Zytoplasma unter Aussparung der Kerne
2. In der zytoplasmatischen Membran
3. Im perinukleären Zytoplasmabereich

In Einzelfällen fand sich darüber hinaus AFP im Zytoplasma der KUPFFER'schen Sternzellen. Absolut negative Befunde zeigten sich jedoch bei der Reaktion des Bindegewebes mit Anti-AFP, der Gallengänge und ebenso der normalen Leberzelle.

Unter pathologischen Bedingungen, d.h. im wesentlichen bei Entwicklung maligner Geschwülste oder schwerer degenerativer Organprozesse, wird AFP nach den Angaben einer Reihe

von Untersuchergruppen vorzugsweise in zytoplasmatischen Anteilen von Leberkarzinomen sowie von Teratomen, ungeachtet ihrer Lokalisation, in Einzelfällen sogar in Magenkarzinomen, nachgewiesen, woraus auf den Bildungsort des AFP geschlossen wird (8,12,33,51,58,62,94).

Bei nichtkarzinomatösen akuten Erkrankungen, vorwiegend Entzündungen der Leber, aber auch bei Gallengangsatresie und infektiöser Mononukleose konnte bei Kindern innerhalb des ersten Lebensjahres in 30 - 68 % der Beobachtungen ein deutlicher Nachweis des AFP im Serum erbracht werden (53).

Auch beim Erwachsenen konnte in Einzelfällen bei akuter Hepatitis im Zytoplasma des Leberparenchyms AFP nachgewiesen werden (Tab.11).

2.6 Nachweismethoden

Der Nachweis des AFP wird seit der Entdeckung dieses Proteins mit immunologischen Techniken unter Verwendung eines spezifischen Anti-AFP-Serums geführt. Folgende Techniken wurden auf diesem Prinzip entwickelt und in Grundlagenforschung und Praxis eingesetzt.

2.6.1 Immundiffusionstechniken

2.6.1.1 Zweidimensionale Immundoppeldiffusion nach OUCHTERLONY (35,71)

Das Prinzip: Antigen- und Antikörperlösungen diffundieren von verschiedenen Positionen aus konzentrisch = zweidimensional in ein neutrales Medium, hier Agargel oder Agarosegel. Bei Berührung des spezifischen Reaktionspartner kommt es im Bereich ihrer Äquivalenzzone zur Aus-

bildung eines unlöslichen Präzipitats. Intensität dieser Präzipitate, hier im wesentlichen Linien, ferner Zahl und Schärfe, geben Anhaltspunkte für die Interpretation der Befunde.

Unter Anwendung von Verdünnungsreihen des Probandenserums bei konstanter Konzentration des Antiserums als auch bei Verdünnung des Antiserums bei konstantem Probandenserum erreicht die Methode einen hohen Grad an Sensibilität, d.h. es gelingt bei dieser Versuchsanordnung den spezifischen Äquivalenzbereich aufzusuchen.

Die Methode hat folgenden entscheidenden Vorzug: Sie vermag in vergleichender Versuchsanordnung mit definierten Antigen-Antikörper-Systemen falsch positive Reaktionen und außerdem eventuelle Polymorphismen des AFP aufzuklären.

2.6.1.2 Einfache radiale Immundiffusion zur quantitativen Bestimmung (35,55)

Prinzip: Eine definierte Antigenlösung diffundiert von einer runden bzw. punktförmigen Aussparung aus radial = zweidimensional in ein homogenes mit dem korrespondierenden Antikörper vermisches Agargel. Nach spezifischer immunologischer Reaktion kommt es zur Ausbildung einer zylindrischen (kreisförmigen) unlöslichen Präzipitatzone, deren Kreisfläche einschließlich des Auftragekreises der aufgetragenen Antigenmenge direkt proportional ist.

Die Bestimmung der Quantitäten erfolgt durch Eintragung der Präzipitatzonendurchmesser bzw. deren Quadrate in das Koordinatensystem eines definierten Antigenbezugsystems.

Der praktische Wert dieser Technik liegt vor allem in der (semi-) quantitativen Erfassung im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen; dies gilt sowohl für physiologische Untersuchungen aus fötalen und Neugeborenen Seren, als auch für den Nachweis des AFP bei Karzinomkranken, insbesondere bei Patienten nach partieller Hepatektomie oder unter antikarzinomatöser Therapie bei primärem Leberkarzinom.

Die genannten Techniken können mit radioimmunologischen Techniken entweder im Sinne des Radioimmunoassay oder im Sinne der "Sandwich"-techniken kombiniert werden.

In einem Falle wird nicht gefundener, im Überschub eingeführter Faktor zu einem Maß für die vorausgegangene Antigen-Antikörperreaktion.

Im anderen Falle wird nach vorausgegangener Antigen-Antikörperreaktion im Agargel ein markiertes Antiserum gegen das Antikörperträgerserum nachträglich zur Diffusion gebracht. An den Stellen der spezifischen Antikörperbildung kommt es nach Auswaschen des überschüssigen Antiserums zu einer fotografisch oder meßtechnisch markierten Präzipitatbildung.

Dasselbe Prinzip der "Sandwich"-techniken gilt auch bei fluoreszenzmarkierten Antisera.

2.6.1.3 Flektroimmunodiffusionstechnik (32)

Prinzip: In einem AFP-antikörperhaltigen Agarosegel wandern die Serumproteinfraktionen eines Patientenserums unter einem elektrischen Strom (Gleichspannung) in Richtung Anode. Das korrespondierende Antigen, hier AFP, reagiert während dieser Elektrophorese mit den spezifischen AFP-Antikörper des Agarosegels unter Ausbildung

eines sichtbaren Immunpräzipitats; es entstehen mehr oder weniger langgezogene, "raketenartige" Präzipitationsfiguren, deren Höhen von der Spitze senkrecht auf die obere Kante des Auftragesloches gelotet, ein direktes Maß für die Konzentration des Antigens darstellen.

Die Methode stellt somit eine quantitative Bestimmungstechnik des AFP dar. Im Vergleich zur einfachen radialen Immundiffusionstechnik kann das Ergebnis bereits nach 45 Minuten bis 3 Stunden abgelesen und im allgemeinen auch ausgewertet werden. In nur wenigen Fällen erweist es sich als notwendig, die Agaroseplatten nach Abschluß der Elektrophorese etwa noch 2-3 Stunden bis zur kompletten Ausprägung der Präzipitate in einer feuchten Kammer zu belassen.

2.6.1.4 Zweidimensionale Diffusionstechnik (52)

Prinzip: In einem neutralen Agarosegel wird das AFP-haltige Patientenserum elektrophoretisch getrennt. An der oberen Kante des Agarstreifens wird auf einer etwa quadratischen Glasplatte ein AFP-haltiges Agarosegel angegossen. Nach Erstarren und Drehen der Platte um 90° wird nunmehr erneut Spannung angelegt und eine Elektroimmundiffusion vorgenommen. Dabei entwickelt sich ein "raketenförmiges" Immunpräzipitat im Bereich des AFP, d.h. an der Stelle eines schnellwandernden α_1 -Globulins.

Die Methode vermag sowohl eine quantitative als auch eine lokalisatorische Aussage über das AFP zu machen. 'Falsch'-positive Befunde können mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Als Routinemethode insbesondere als Screeningmethode scheint sie jedoch, auch dann, wenn man ein Mikroverfahren anwendet, nicht effizient genug zu sein.

2.6.2 Immunelektrophoretische Techniken

2.6.2.1 Immunelektrophorese (35) nach GRABAR und WILLIAMS (38) sowie SCHEIDEGGER (88)

Prinzip: Es handelt sich um die Kombination von Elektrophorese eines Proteingemisches oder eines Einzelantigens in einem gepufferten Agar gel mit nachfolgender Immundiffusion der getrennten Komponenten gegen ein parallel zur Trennrichtung aufgetragenes spezifisches Immenserum im Sinne der zweidimensionalen Doppel-Immundiffusion. Die Analyse entspricht einem zweistufigen, unmittelbar aufeinanderfolgenden Verfahren in demselben Medium.

Bei Antigen-Antikörperkontakt kommt es zur Ausbildung eines unlöslichen Immunpräzipitats, das sich in Form von Bögen oder Linien niederschlägt. Jede dieser Linien entspricht einem einzelnen Antigen-Antikörper-System.

Die Immunelektrophorese vermag eine Aussage über zwei verschiedene Eigenschaften der Antigene zu machen: einerseits über die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit, andererseits über immunologische Eigenschaften bei Verwendung definierter Eigenschaften. So gelang speziell mit dieser Technik die exakte Zuordnung des AFP zur Gruppe der schnellwandernden α_1 -Globuline. Die Technik eignet sich vor allem zur Identifizierung von Polymorphismen, aber auch zum Ausschluß falsch positiver immunologischer Reaktionen.

2.6.2.2 Überwanderungselektrophorese

(Elektroimmunosmophorese, Elektrosynärese, Countercurrentelektrophorese, Gegenstromelektrophorese)

Prinzip: Ein Protein mit der elektrophoretischen Mobilität eines α - oder β -Globulins wird während der Elektro-

phorese in einem gepufferten Agargel in den Endosmosbereich eines anodenwärts vor ihm aufgetragenen Antiserums geführt. Bei Kontakt des Antigens mit seinem monovalenten Antikörper entsteht ein Immunpräzipitat, welches im Agargel niederschlägt.

Die Überwanderungselektrophorese hat den entscheidenden Vorteil gegenüber allen bisher genannten Techniken darin, dass das Ergebnis innerhalb kürzester Zeit (10 Minuten bis 2 Stunden) festzustellen ist. Im übrigen können auch mit dieser Technik elektrophoretische Polymorphismen aufgedeckt werden. Außerdem gelingt es, mühelos eventuelle Antikörper gegen AFP zu bestimmen. Auch hier ist die "Sandwich"-technik unter zusätzlicher Anwendung eines gegen AFP-Antikörperträgerglobulin gerichteten Antiserum angezeigt, um niedrige Konzentrationen des AFP zu erfassen (91).

2.6.3 Latex-Technik

Prinzip: Das Prinzip der Methode besteht darin, daß Anti-AFP-Globulin (z.B. im Kaninchen) an suspendierte Polystyrol-Latex Partikeln mit Teilchendurchmesser von 0,2 μ m bzw. 0,8 μ m angelagert wird. Die mit Anti-^{AFP}~~AG~~-Globulin beladene Latexsuspension agglutiniert, sobald sie mit AFP-haltigem Serum vermischt wird. Durch Verdünnung des Patientenserums kann in gewissem Umfang eine Teilbestimmung vorgenommen werden. Der Vergleich mit einem positiven und negativen Referenzserum vermag auch Grenzbefunde, d.h. auch schwache Agglutinationen einwandfrei zu interpretieren. Der Befund ist nach 1-3 Minuten ablesbar.

Die Methode ist durch ihre einfache Handhabung und die Kürze der Reaktionsdauer in hervorragendem Maße für

Screening-Untersuchungen geeignet. Ihre Sensibilität scheint jedoch im Vergleich zur Überwanderungselektrophorese und erst recht zur Komplementbindungsreaktion geringer zu sein. Aus diesem Grund kann derzeit über ihren endgültigen Einsatz im Routinelabor bzw. in Speziallaboratorien in Blutbanken noch keine endgültige Aussage gemacht werden.

2. 6. 4. Passive Hämagglutinationstechnik

Prinzip:

Erythrozyten werden nach Vorbehandlung (Tannierung) mit dem isolierten γ -Globulin eines Anti-AFP-Serums gekuppelt und mit einer geometrischen Verdünnungsreihe des Patientenserums in Kontakt gebracht. Bei Vorhandensein von AFP kommt es zur Agglutination der zugefügten, γ -Globulin-beladenen Erythrozyten. Die Höhe der eben noch positiven Verdünnungsstufe gibt ein indirektes Maß für die Konzentration des Antigens an.

Die Methode ist mit Bezug auf die routinemäßige Untersuchung mit einer Reihe belastender Arbeitsschritte behaftet, so z. B. mit der Aufbereitung Anti-AFP-beladener Erythrozyten, wie der prinzipiell erforderlichen Herstellung der Verdünnungsreihen des Patientenserums. Dazu kommt noch der Unsicherheitsfaktor des ständig wechselnden Ausgangsmaterials, der Erythrozytensuspension. Somit dürfte diese Methode im Vergleich zu anderen Techniken, die oben bereits besprochen wurden, für das Routinelaboratorium in den Hintergrund treten.

2. 6. 5 Immunfluoreszenztechnik (25)

Zwei Verfahren sind anwendbar: die indirekte und die direkte Immunfluoreszenztechnik. Die direkte Immunfluoreszenztechnik ist in diesem Fall die weitaus häufiger gewählte und wird deshalb zuerst genannt.

2. 6. 5. 1 Direkte Methode

Prinzip: Der in Methylalkohol oder Azeton fixierte Gefrierschnitt eines Operations-, Exzisions- oder Punktionspräparates eines Tumors wird mit fluoreszenzmarkiertem Anti-AFP- γ -Globulin überschichtet und bei 37°C inkubiert.

2. 6. 5. 2 Indirekte Methode

Die indirekte Methode wird praktisch zum Nachweis eventuell vorhandener AFP-Antikörper im Patientenserum angewandt.

Prinzip: Der wie oben fixierte Gefrierschnitt eines Tumors wird mit antikörperhaltigem Patientenserum in verschiedenen Verdünnungen überschichtet und nach Inkubation und Spülen mit fluoresziertem Anti-^{AFP} γ -Globulin erneut inkubiert.

Bei positivem Nachweis von AFP-Antikörpern kommt es zur Fluoreszenz des Zytoplasmas unter Aussparung der Kerne.

Immunfluoreszenzoptische Techniken sind prinzipiell an Organmaterial gebunden. Sie sind somit auf jene Fälle beschränkt, in welchen ein solches komplikationslos gewonnen werden kann.

Nachdem es sich bei den zu untersuchenden Präparaten um

Hepatome und Teratome handelt, wird das Untersuchungs-
gut auf nur einen Teil der entsprechend Tumorkranken
beschränkt sein. Damit entfallen immunofluoreszenzopti-
sche Techniken zugleich als Screening-Methode. Diese
Techniken stellen jedoch eine Bereicherung zur Sicherung
des Befundes bzw. zur Differentialdiagnose dar.

2.6.6 Radioimmunologische Techniken (20)

Im Prinzip sind folgende radioimmunologische Techniken
möglich: immunoradiometrische Technik, Radioimmunoassay
und kombinierte radioimmunologische Technik mit Immun-
diffusion im Agargel.

Bei der immunradiometrischen Technik handelt es sich
im wesentlichen um Antikörper-Bestimmungen in niedrigen
Konzentrationen, während das Radioimmunoassay zur Be-
stimmung von Antigen-Konzentrationen eingesetzt wird.

Prinzip: Bei dem Radioimmunoassay (zur Bestimmung von
Antigenkonzentrationen) wird zuerst ein radioaktivmar-
kiertes Antigen mit seinem spezifischen Antikörper zur
Reaktion gebracht, wobei durch eine Verdünnungsreihe des
antikörperhaltigen Serums und durch Einsetzen einer defi-
nierten Menge markierten Antigens eine ca. 70 %-ige Bin-
dung des Antigens an Antikörper angestrebt wird (Immun-
komplex I). 30 % des markierten Antigens sind nicht ge-
bunden. Zu diesem Gemisch aus Immunkomplex I und freiem
markierten Antigen wird nunmehr das gleiche, jedoch
nichtmarkierte Antigen hinzugefügt. Dieses Antigen ver-
drängt einen Teil der markierten Antigene aus dem Immun-
komplex I und führt zur Bildung von Immunkomplexen mit
nichtmarkiertem Antigen (Immunkomplex II).

Gemessen wird die Radioaktivität des verbliebenen Immunkomplexes I und die des freien Antigens. Aus der Reaktion dieser Aktivitäten läßt sich schließlich die Antigenkonzentration bestimmen.

Bei der kombinierten Technik mit Immundiffusion im Agargel handelt es sich im Prinzip um eine Art "Superpräzipitation" mit markiertem Anti- γ -Globulin (z. B. gegen Kaninchen- γ -Globulin) gegen einen spezifischen Immunkomplex, der jedoch unterhalb der optischen Auflösungsgrenze liegt.

Diese Methode wurde von ROWE (81) dahingehend modifiziert, daß die markierte Antiserumlösung nicht von der Auftragestelle aus gegen die Immunkomplexe, sondern von der Agaroberfläche aus über ein mit Immuneserum getränktes Filtrierpapier in den Präzipitationszylinder diffundiert.

2. 7 Klinische Erfahrungen

Die wichtigsten klinischen Befunderhebungen mit Bezug auf das AFP sind in den Tabellen 5 bis 14 zusammenfassend dargestellt. Es handelt sich dabei im wesentlichen um Befunde bei gesicherten primären Leberzellkarzinomen, bei Teratomen sowie um Befunde von Krankheitsprozessen mit Beteiligung der Leber. Darüber hinaus finden sich Angaben über den positiven AFP-Nachweis auch bei Solitärtumoren des Verdauungstraktes.

Eigene Erfahrungen liegen derzeit an einem Untersuchungsgut von 115 Patienten mit Solitärtumoren¹⁾, darunter fünf

1) Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik im Klinikum Westend (Direktor: Prof. Dr. ES.Bücherl)

gesicherte primäre Leberkarzinome²⁾ sowie an einem weiteren Kollektiv von 58 Patienten mit Hepatopathien³⁾ und Paraproteinosen vor. Diese Befunde sind in den nachfolgenden Tabellen 5, 6 zusammengestellt.

Die eigenen Untersuchungen wurden zum Nachweis des AFP vergleichend mit drei immunologischen Techniken im Agargel vorgenommen:

- a) mit der Immundiffusionstechnik in der Versuchsanordnung der Mikrotechnik
- b) mit der Überwanderungselektrophorese bzw. mit der Elektro-Immunoosmophorese ebenfalls in der Anordnung einer Mikrotechnik
- c) mit der "Sandwich"- bzw. Superelektroimmunoosmophorese
- d) Immunfluoreszenzuntersuchungen in zwei der Fälle an Operations- bzw. Obduktionspräparaten der Leber und anderer Organe.

2.7.1 Primäres Leberzellkarzinom

Der Nachweis des AFP bei primärem Leberzellkarzinom wird heute als diagnostisches und differentialdiagnostisches Leitkriterium für die Existenz eines solchen gewertet. Der Nachweis erfolgt gewöhnlich im Serum.

- 2) Ein Patient wurde von der medizinischen Universitätsklinik im Klinikum Westend (Direktor Prof. Dr. G. Neuhaus) voruntersucht und mit gesicherter Diagnose auf die chirurgische Universitätsklinik (s.1) verlegt. Drei weitere Patienten mit primärem Leberkarzinom lagen in Außenkliniken von Berlin.
- 3) Dieses Untersuchungsgut stammt von Patienten des Klinikums Westend, vorwiegend aus Kliniken der Abteilung für Infektionskrankheiten (Frau Prof.Dr. M. Alexander) und aus der Lebersprechstunde und Ambulanz (Frau Prof.Dr. I. Schlicht) sowie aus der Abteilung für Gastroenterologie (Prof. Dr. K.E. Hampel unter der speziellen Mitarbeit von Frau Dr. H. Frisius, Ass.Prof.).

Der prozentual positive Ausfall erweist sich nach Übersicht der Literatur unterschiedlich. Dabei ergeben sich Differenzen sowohl nach geographischen bzw. kontinentalen Gesichtspunkten, als auch unter den verschiedenen Untersuchergruppen. Hier scheinen wiederum unterschiedlich große Zahlen, aber auch die unterschiedlichen Nachweismethoden ausschlaggebend zu sein für diese oft tiefgreifenden Diskrepanzen.

So wurde z.B. für die USA ein Prozentsatz von 44, für Europa 53, für Afrika 71 und für Asien 74 angegeben (54).

Wie aus den nachfolgenden Tabellen zu ersehen, schwanken die Angaben von Einzeluntersuchern zwischen 28 und 96 %. Dabei muß festgehalten werden, daß in den meisten Angaben das primäre Leberzellkarzinom histomorphologisch, nach Art seines Verlaufes und vielfach auch autoptisch gesichert war.

Den nachfolgenden Tabellen 8, 9 ist darüber hinaus zu entnehmen, daß offenbar Beziehungen zwischen dem Alter, dem Geschlecht und unabhängig davon, zwischen der Größe des Tumors und dem Dedifferenzierungsgrad der Karzinomzellen bestehen. Demnach scheint es so zu sein, daß unter den männlichen Patienten mit primärem Leberkarzinom das AFP häufiger positiv ist als unter den weiblichen, und daß junge Karzinomträger häufiger das AFP aufweisen als ältere. Beziehungen zwischen der Größe des Karzinoms und dem erstmaligen Auftreten bzw. dem quantitativen Ausmaß des AFP wurden zwar in Einzelfällen aufgezeigt, werden jedoch von der weitaus größeren Zahl der Beobachter nicht bestätigt. Das gleiche gilt für die vermeintlichen Zusammenhänge zwischen Malignitätsgrad und dem AFP-Spiegel.

2.7.2 Teratome

Auf Grund des niedergeschlagenen Literaturgutes ließ sich bei Teratomen und verwandten Geschwülsten AFP in einem Prozentsatz von durchschnittlich nur 36 % nachweisen. Bei dieser Aussage wurden spezielle differentialdiagnostische und pathomorphologische Kriterien nicht berücksichtigt. In Tabelle 10 sind die Befunde der einschlägigen Publikationen wiedergegeben.

2.7.3 Leberparenchymerkrankungen

Bei nicht karzinomatösen Lebererkrankungen, insbesondere der akuten Hepatitis und bei allen aktiven Epitheloidprozessen wurde AFP in einem Prozentsatz von durchschnittlich 3,4 % gefunden. (Tab. 11)

Dabei ist zu erwähnen, daß AFP bislang nur bei AU(SH)-positiven Hepatitisformen und bei Leberzirrhosen entdeckt wurde. Soweit beurteilbar, handelt es sich bei den Leberzirrhosen nicht um eine Vergesellschaftung mit primärem Leberkarzinom.

2.7.4 Karzinome anderer Organe mit Lebermetastasen

Bei Karzinomen anderer Organe mit Lebermetastasen wurde AFP zu einem Prozentsatz von durchschnittlich 10,4 % nachgewiesen. (Tab 12)

2.7.5 Karzinome anderer Organe ohne Lebermetastasen

Nur in vereinzelten Fällen konnte AFP bei Karzinomen anderer Organe nachgewiesen werden, wie aus Tabelle 13 hervorgeht.

Mit Bezug auf die Konzentrationen des in den verschiedenen Krankheitsgruppen nachweisbaren AFP ist, wiederum auf Grund der Literaturangaben, festzustellen, daß höchste Konzentrationen im wesentlichen beim primären Leberkarzinom, weniger hohe bei Teratomen und nur relativ geringe bei Leberzellaaffektionen vorkommen (Tabelle 14).

2.7.6 Klinisch Gesunde

Nach neueren radioimmunologischen Untersuchungsergebnissen wird in einem hohen Prozentsatz auch beim klinisch gesunden Erwachsenen AFP in Größenordnungen von 1 - 30 ng/ml (78) bzw. 1,5 - 16,5 ng/ml (81) gefunden.

Die Werte im mütterlichen Serum am Ende der Schwangerschaft liegen um 500 ng/ml; sie übersteigen jedoch nicht einen gefundenen Extremwert von 9 µg/ml (89).

Antikörper gegen AFP wurden weder bei Gesunden noch bei Schwangeren noch bei Patienten mit positivem AFP-Nachweis gefunden.

Diagnose	n	AFP pos.	AFP pos. in %
Magen-Karzinom	53	2	3,8
Colon- bzw. Rectum-Karz.	44	-	-
Oesophagus-Karzinom	4	-	-
Pankreas-Karzinom	3	-	-
Schilddrüsen-Karzinom	2	-	-
Mamma-Karzinom	4	-	-
Leberzell-Karzinom	5	3	60
Total	115	5	4,4

Tab.5 : Nachweis des AFP bei Patienten mit Solitärtumoren
(eigene Beobachtungen)

Diagnose	n	AFP pos.	AFP pos. in %
Akute Hepatitis HB-Antigen-positiv (Virus B)	34	1	2,9
Akute Hepatitis HB-Antigen-negativ (Virus A)	12	-	-
Persistierende Hepatitis	8	-	-
Leberzirrhose	4	1	25
Total	58	2	3,4

Tab. 6 : Nachweis des AFP bei Hepatopathien

(Der positive Befund unter dem AU(SH) - positiven Hepatitisformen wurde in einer Phase der Erkrankung nach bereits negativ gewordenem AU(SH) erhoben.)

Diagnose	n	AFP pos.	AFP pos. in %	Autor	Zit.
primäres Leber- karzinom	30	29	96	TATARINOV (70) MASJUKEVITCH (70)	105 56
	53	35	64	ABELEV (67,68)	5,6
	24	20	83	BABINOV u. SHAIN (71)	15
	21	12	55	DE NECHAUD (69)	65
	30	18	60	ECONOMOPOULOS (70) BOURREILLE (70)	27 22
	35	18	51	ECONOMOPOULOS (70)	27
	28	8	28	ALPERT (69)	11
	19	9	47	HULL (70)	42
	54	34	58	SMITH u. BLUM- BERG (69)	93
				SMITH u. TODD (68)	91
	41	18	43	FOLI (69) CLARK (71)	28 24
	3	1	33	KOHN u. MÜLLER (70) MASOPUST (68) KITHIER u. PROKES (66)	50 58 46
	93	76	82	PURVES (68,70)	74 77
	37	25	67	PORTUGAL (70)	79
	44	35	79	URIEL (67) MASSEYEFF (68)	106 60
	14	10	71	O'CONOR (70) FOY (70)	69 90
	68	50	73	O'CONOR (70)	69
	5	3	60	GÖTZ (73)	36
	24	15	63	BAGSHAW u. PARKER (70)	16
	12	8	67	URRUTIA (72)	109
	112	89	79	URIEL (68)	107
	79	47	59	SMITH u. O-NEILL (71)	95
	224	181	81	SANKALE (68)	85
	5	2	40	SHERLOCK (70)	90
	10	9	90	NISHIOKA (72)	68
	95	72	76	MASSEYEFF (68)	60
	17	11	65	KOJIRO (71)	49
	18	9	50	GEFFROY (71)	31
Total	1195	844	70		

Tab.: 7 Sammelstatistik von positiven Ergebnissen beim primären Leberkarzinom

	n	AFP pos.	AFP pos. in %	Autor	Zit.
männlich	65	48	73,8	ALPERT	13
weiblich	25	13	52,0		
männlich	64	37	57,8	SANKALE	86
weiblich	19	10	52,6		
männlich	109	86	79,0	O'CONOR	69
weiblich	32	19	61,0		
männlich	166	131	78,0	MASSEYEFF	60
weiblich	28	19	68,0		

Tab. 8 : Beziehung von AFP positiven Befunden zwischen weiblichen und männlichen Hepatompatienten

	n	AFP pos.	AFP pos. in %	Autor	Zit.
unter 30	36	25	69,4	O'CONOR	69
30 - 50	125	78	62,4		
über 50	57	37	64,9		
10 - 20	2	2	100,0	BAGSHAW	16
21 - 30	7	7	100,0		
31 - 40	6	4	66,0		
über 40	9	2	22,0		
0 - 20	7	5	71,4	ALPERT	13
21 - 40	27	20	74,1		
41 - 60	31	20	64,5		
über 60	24	15	62,5		

Tab. 9 : AFP pos. Vorkommen bei verschiedenen Altersgruppen von Hepatompatienten

Diagnose	n	AFP pos.	AFP pos. in %	Autor	Zit.
Ovarial- teratom	5	2	40	MASUPUST(68)	58
	6	5	83	MAWAS (69)	62
	24	12	50	BURTIN (70)	23
Testicular- teratom	2	2	100	MASOPUST(68)	58
	2	2	100	MAWAS (69)	62
	10	1	10	SANKALE (68)	85
	47	10	21	ABELEV (70)	8
	60	12	20	HULL (69)	40
	12	2	17	BOURGEAUX(71)	21
Embryonal- Zellkarzinom	15	4	27	SMITH u. O'NEILL (71)	95
Teratokar- zinom	5	2	40	SMITH u. O'NEILL (71)	95
Teratoblastom der Teste u. Ovarien mit Elementen von Embryonalkar- zinom	34	17	50	ABELEV (68)	7
	20	15	75	ABELEV (71)	8
	6	1	6	URIEL (67)	106
	1	1	100	ECONOMOPOU- LOS (70)	27
Mediastinal- teratom	2	1	50	MAWAS (69)	62
Teratom sacro- coccygeum	1	1	100	NEIDHARDT (70)	66
	3	1	33	MAWAS (69)	62
Teratom re- troperito- neal	1	1	100	MASOPUST (68)	58
	1	1	100	MAWAS (69)	62
	4	1	25	HULL (69)	40
Total	261	94	36		

Tab. 10: Sammelstatistik von positiven Ergebnissen bei Teratomen

Diagnose	n	AFP pos.	AFP pos. in %	Autor	Zit.
Virus hepa- titis	54	1	1,8	GÖTZ (73)	36
	11	6	56,0	SMITH (71)	94
	24	1	4,5	GEFFROY (71)	31
	176	25	13,0	ABELEV (71)	8
	111	1	0,16	ALPERT (68)	10
	378	3	0,8	MASJUKEVITCH (70)	56
Leberzir- rhose	4	1	25,0	GÖTZ (73)	36
	140	2	1,4	ALPERT (68)	10
	324	2	0,6	TATARINOV (70)	105
Andere He- patopathien	21	1	4,7	ABELEV (71)	8
	74	2	2,7	KRESNO (70)	51
Total	1317	45	3,4		

Tab.: 11 Sammelstatistik zu AFP positiven Befunden bei
Leberparenchymerkrankungen

Diagnose	n	AFP pos.	AFP pos. in %	Autor	Zit.
Magenkarzinom m. Lebermetast.	2	2	100	SAUGER (71)	87
	1	1	100	GÖTZ (73)	36
	1	1	100	ALPERT (71)	12
	10	10	100	LEHMANN (72)	54
Bronchialkarzinom m. Lebermet.	1	1	100	LEHMANN (72)	54
Gastrointestinaltumor m. Lebermet.	81	5	6	O'CONOR (70)	69
unbekannt. Karzinom m. Lebermet.	64	1	1,6	BABINOV u. SHAIN (71)	15
	61	2	3,2	O'CONOR (70)	69
Total	221	23	10,4		

Tab.12: Karzinome anderer Organe mit Lebermetastasen

Diagnose	n	AFP pos.	Autor	Zit.
Magenkarzinom	1	1	GÖTZ (73)	36
	1	1	KOZOWER (71)	50
	1	1	MEHLMANN (71)	63
Bronchialkarzinom	1	1	LEHMANN (72)	54

Tab.13: Karzinome anderer Organe ohne Lebermetastasen

	Konzentration	Autor	Zit.
Klin. gesunde Erwachsene	1,5-16,5 ng/ml	RUOSLAHTI	81
	1,0-30,0 ng/ml	PURVES	78
Schwangere	1.Trim. 18-119 ng/ml	SEPPÄLÄ	89
	2. " 96-302 ng/ml		
	3. " 160-550 ng/ml		
Fötus	max. 3 mg/ml	VAN FURTH u. ADINOLFI	110
Primär. Leberkarzinom	1-3 µg/ml → 7 mg/ml	MASSEYEFF PURVES	60 74,78
Leberzellprozesse	unter 3 µg/ml	LEHMANN	54
Teratoblastom	60-270 µg/ml	MASOPUST	58

Tab. 14: Vergleichende Darstellung der AFP Serum-Konzentrationen bei klin. gesunden Erwachsenen, Schwangeren, Fötus, Primär. Leberkarzinom, Leberzellprozessen, Teratoblastom

3. DISKUSSION

Das Studium des AFP unter physiologischen Bedingungen hat zu folgenden wesentlichen Erkenntnissen geführt: AFP wird im Verlaufe der fötalen Entwicklung bis zur 15. Woche kontinuierlich synthetisiert und im Blut nachweisbar (7, 89). Hauptproduktionsstätte ist die Leber. Bis zu diesem Zeitpunkt scheint ein synchrones Verhalten des AFP-Spiegels mit dem des mütterlichen Blutes zu bestehen, wenn auch in unterschiedlichen Größenordnungen. Ein gleiches synchrones Verhalten des Serums AFP wird post partum wahrgenommen.

Anders scheinen die Verhältnisse im Verlaufe des 2. und 3. Schwangerschaftsdrittels zu liegen. Hier kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall des fötalen AFP, während der mütterliche Serum-AFP-Spiegel bis kurz vor der Geburt bis auf Maximalwerte ansteigt (89).

Das diskrepante Verhalten des AFP-Spiegels vom 2. Schwangerschaftsdrittel an mag damit zu erklären sein, daß sezerniertes AFP aus dem Stoffwechsel des Föten plazentar dem mütterlichen Blut zugeführt wird, wodurch dem fötalen Serum das AFP allmählich verlustig geht, im mütterlichen Blut jedoch ein kontinuierlicher Anstieg resultiert.

Es ist allerdings auch denkbar, daß vom Zeitpunkt des 2. Schwangerschaftsdrittels an eine neue AFP-Synthesequelle, etwa im plazentaren Bereich, aktiv wird, die den sukzessive steigenden AFP-Spiegel im mütterlichen Serum erklären würde.

Die Minderproduktion und schließlich der Verlust der Bildung des AFP im ausgereiften Neugeborenen wird als eine durch den zellulären Differenzierungsprozeß bedingte Hemmung des spezifischen Genoms für die AFP-Synthese verstanden. Dabei scheint diese genetische Prägung nicht vollkommen verlustig zu gehen. Das führt zu der Vorstellung, daß bei einer Dedifferenzierung entsprechender reifer Zellen eine Neosynthese von AFP in Gang gesetzt werden kann. Dies erklärt im wesentlichen die in den jüngsten Jahren gemachte Beobachtung, daß bei einer Reihe maligner Tumoren des Erwachsenen embryonale - in diesem Fall karzinoembryonale - Antigene produziert und im Serum nachgewiesen werden können.

Dabei scheint es, daß die Häufigkeit des Nachweises bzw. die Konzentration solcher karzino-embryonaler Antigene einerseits abhängig ist von der Intensität der embryonalen Produktion, andererseits von der Größe des Tumors und schließlich vom Grad der Dedifferenzierung (Malignitätsgrad) (14, 53,62,75).

Legt man diese Forderungen zugrunde, so ist es unschwer zu erklären, daß das primäre Leberkarzinom die derzeit bestmögliche Ausbeute seines spezifischen AFP erkennen läßt.

Gemessen an der Tatsache, daß z.B. der Intestinaltrakt mit Bezug auf die AFP-Bildung im fötalen Leben eine nur untergeordnete Rolle spielt, und daß selbst das kolonspezifische embryogene Antigen (GOLD und FREEDMAN, 37) quantitativ unter der Produktion des AFP steht, verwundert es nicht, daß der Nachweis entsprechender fötaler Antigene, insbesondere des AFP, bei Karzinomen des Intestinaltraktes Schwierigkeiten bereitet.

Diese Betrachtungsweise vermag unter anderem jene AFP-negativen Befunde bei gesicherten primären Leberkarzinomen zu erklären. Das bedeutet, daß in diesen Fällen der zelluläre Dedifferenzierungsprozeß nicht soweit gereicht hat, daß eine Aufhebung des Hemmungseffektes auf das fötal aktive Genom zur AFP-Produktion, speziell bei der Leber, gegeben wäre.

Mit Bezug auf die Tatsache, daß in nur etwa 70% von primären Leberzellkarzinomen das AFP nachweisbar wird, können generell folgende Möglichkeiten angeschuldigt werden.

1. Der Dedifferenzierungsgrad des Leberzellparenchyms reicht nicht bis in die Phase der AFP-Bildung.
2. Die Produktion des AFP in den Leberkarzinomzellen hat zwar eingesetzt, es besteht aber eine Art "Ausschwemmungshemmung" in das Blut. In diesen Fällen würde AFP im Blut nicht nachgewiesen werden, wohl aber an Biopsieschnitten unter Verwendung immunfluoreszenzoptischen Techniken.
3. Das klinisch vermeintliche primäre Leberzellkarzinom ist histologisch kein ursprünglich aus Hepatozyten entwickeltes, sondern entspricht einem Angiosarkom, einem Sarkom, einem Lymphom, einer Makroglobulinämie WALDENSTRÖM, den Infiltraten einer Leukämie und anderen mehr. Möglicherweise spielen hier allerdings Sekundärphänomene bei der Neosynthese des AFP eine Rolle: es mag sein, daß durch den Verdrängungsprozeß primär nicht hepatozelluläre Elemente in der Leber die Leberzellen in den Vernichtungsprozeß auch im Sinne der Dedifferenzierung miteinbezogen werden, so daß sie zur Quelle einer AFP-Neosynthese werden können.

4. Es besteht auch die Möglichkeit, daß AFP prinzipiell in Tumorzellen festgehalten wird und nur im Zusammenhang mit Tumorzerfall freigesetzt und somit der Blutbahn zugeführt wird. Aus diesem Grunde würde während eines "intakten" Tumorwachstums der AFP-Nachweis im Serum nicht gelingen, wohl aber wiederum am Gewebe und ebenso im Gefolge eines Nekroseprozesses.

Hinsichtlich des Nachweises des AFP bei Teratomen, ungeachtet ihres primären Sitzes, ist ohne weiteres einsehbar, daß in diesen Fällen die in Teratomen enthaltenen embryonalen Leberzellen für diese Produktion von AFP angeschuldigt werden müssen. Die vereinzelt, von einigen Untersuchern (10,31,87) sogar relativ häufig, (8,56,94) objektivierte Existenz des AFP im Serum von Patienten mit akuter Hepatitis unterstützt unseres Erachtens die Hypothese von einer Dedifferenzierung leberspezifischer Zellen mit Aktivierung embryonaler Faktoren, hier des AFP. Dabei spielen möglicherweise bestimmte Viren eine geeignete Rolle für das Ingangkommen eines solchen Dedifferenzierungsprozesses.

Interessanterweise wurde vorzugsweise bei jenen Hepatitisformen AFP nachgewiesen, bei welchen gleichzeitig das HB(AU-SH)-Antigen im Serum gefunden wurde. Möglicherweise ergeben sich hieraus zugleich Schlußfolgerungen auf die Ursache des primären Leberkarzinoms, die in einem Virus, welches dem Hepatitis B Virus nahesteht, vermutet werden kann.

Die in der Literatur mitgeteilten Befunde über Geschlechts- und Alterserscheinungen bei primären Leberkarzinomen müssen zusammenfassend so dargestellt werden, daß die heutigen AFP-positiven Befunde beim männlichen Geschlecht zu-

nächst damit zusammenhängen, daß männliche Patienten insgesamt häufiger ein primäres Leberkarzinom aufweisen als weibliche Patienten. Somit verkleinert sich der Fehler, der sich bei Prozentangaben in kleineren Kollektiven ergibt, wesentlich.

Legt man die weitere Beobachtungstatsache zugrunde, daß die AFP-Konzentration hepatomtragender Patienten in Beziehung steht zur Größe des Tumors (14,61,53), mag die Schlußfolgerung statthaft sein, daß offenbar bei Männern ein stärkeres Tumorstadium oder ein intensiverer Malignitätsgrad des Zelltyps vorliegt. Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß eine solche Korrelation zwischen Tumorstadium und AFP-Konzentration nicht von allen Untersuchern gefunden wurde.

Für die Feststellung, daß jüngere Patienten und insbesondere Kinder mit Hepatomen wesentlich häufiger und in höherer Konzentration das AFP aufweisen, spricht, daß der Dedifferenzierungsprozeß unter dem Einfluß eines tumor-induzierenden Agens bei relativ jüngeren, wenn auch ausgereiften Zellen weitgehender erfolgt, als bei Parenchymzellen älterer Patienten.

Es steht außer Zweifel, daß die Erkenntnisse darüber, daß das AFP speziell bei Leberkarzinomen und Teratomen ein wichtiger Indikator für die klinische Diagnostik und Differentialdiagnose darstellt. Verlaufsbeobachtungen unter Berücksichtigung des Verhaltens der AFP-Konzentrationen im Serum solcher Patienten erlangen hohe Bedeutung im Zusammenhang Hepatektomien unter Einbeziehung speziell des Tumorgewebes, ferner unter zytostatischer Therapie bzw. Strahlentherapie, wobei die AFP-Konzentration als wichtiger Indikator für den Therapieerfolg und somit für die Prognose anzusehen ist:

Erfahrungsgemäß kommt es bei primären Leberkarzinomen nach operativer Beseitigung zu einem völligen Absinken des AFP (14). Das eventuelle Wiederauftreten muß in solchen Fällen als Rezidiv gewertet werden.

Dasselbe gilt für die obengenannten anderen Therapieformen, wobei unter Zytostase ebenso wie bei Strahlenbehandlung AFP im allgemeinen nie völlig verschwindet. Gleiches gilt selbstverständlich für die gesamten Tera-
tome und ebenfalls den erwähnten Prozessen mit Lebermetastasierung.

Prinzipiell muß jedoch auch die derzeit noch bestehende Schwierigkeit der Einführung sensibler Methoden zum immunologischen Nachweis des AFP in das klinische Routinelaboratorium hingewiesen werden. Nach allgemeiner Übereinstimmung steht an erster Stelle der Sensibilität der Radioimmunoassay, eine Technik, die an die Existenz eines Isotopenlabors bzw. einer Isotopenstation gebunden und somit derzeit noch nicht für jedes klinische Routinelabor durchführbar ist. Alle anderen Methoden, insbesondere die Immunodiffusionstechniken im Agargel, sollten daher entweder durch "Sandwich"-technik (s. Seite 13) oder durch fluoreszenzmarkierten Reaktionspartner verfeinert werden. Dies ist deshalb von großer Wichtigkeit, weil mit derartigen Methoden dann auch ein entscheidender Beitrag zur Früherkennung des primären Leberkarzinoms geleistet werden könnte.

Wiewohl im Verlaufe der Schlußbetrachtung bereits auf Ursachen der AFP-Neosynthese eingegangen wurde, sollen abschließend im nachfolgenden noch einige weitere Überlegungen zur Sprache kommen.

Im wesentlichen wird auf zwei Möglichkeiten hingewiesen: einerseits auf die Dedifferenzierung (108), die bereits an

anderer Stelle erwähnt wurde, und andererseits auf die Persistenz von unreifen, jedoch bereits leberspezifischen Parenchymzellen, Hepatoblasten (5) oder sogar von noch nicht organspezifischen embryonalen Zellen (73), welche geeignet sind, etwa unter dem Einfluß eines Virus karzinomatös zu entarten. HÜBNER (43) hat darüber hinaus festgestellt, daß Antigenidentitäten zwischen embryonalen Zellen und virusinduzierten Tumorzellen bestehen. Das würde bedeuten, daß primär differenzierte Zellen durch entsprechende Viren zu Tumorzellen transformiert und möglicherweise dedifferenziert werden. Diese würden nunmehr in ein Stadium von Embryonalzellen mit allen Antigen-spezifitäten versetzt.

Uns erscheint die Hypothese einer Rückentwicklung primär-reifer Zellen unter dem Einfluß eines tumorinduzierenden Agens insofern am geeignetsten, als das AFP offenbar kein völlig neues pathologisches Antigen darstellt, sondern garz offensichtlich auch vom erwachsenen Organismus toleriert wird, da in bisherigen Mitteilungen und auf Grund eigener Erfahrungen kein Anhalt für die Existenz spezifischer AFP-Auto-Antikörper gegeben ist. Bekanntlich müßte eine solche Antikörperbildung im Falle eines Fremdproteins gefordert werden.

Die Erkenntnisse der letzten zehn Jahre auf dem Gebiet des Nachweises fötaler Antigene stellen zweifellos einen entscheidenen Fortschritt und Beitrag zur Differentialdiagnostik einer Reihe maligner Tumore dar. Am besten studiert ist das primäre Leberkarzinom und das mit ihm vergesellschaftete AFP. Die Entwicklung geeigneter, d.h. hochsensibler Methoden, die sich aber auch zugleich als Screening-Techniken in klinisch-chemischen Routinelaboratorien durchführen lassen, erscheint als derzeit wichtigste Aufgabe, um die in der Grundlagenforschung erzielten Erfahrungen auf die praktische Medizin zu übertragen.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Zahlreiche Studien verschiedener Untersuchergruppen haben sich in den letzten zehn Jahren mit dem AFP beschäftigt und bio- sowie physikochemisch als ein Glykoproteid mit einem KH-Anteil von 4 % und einem Molekulargewicht um 70 000 mit der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit von α -Globulinen identifiziert. Es ist ein fötales Serumprotein, das ebenfalls im Schwangeren-Serum auftritt, jedoch nach der Geburt, insbesondere beim gesunden Erwachsenen, nur noch in äußerst geringen Konzentrationen nachweisbar wird.

Seit 1963 erlangte das AFP Bedeutung durch die Entdeckung seines verstärkten Wiederauftretens im Serum im Zusammenhang nahezu aller Leberaffektionen, besonders jedoch beim Leberkarzinom. Hier liegt die Quote des positiven AFP-Nachweises als Durchschnittswert der wichtigsten Untersuchungen seit dieser Zeit bei 70 %, kann jedoch bei Verfeinerung der Nachweismethoden, von denen die bedeutendsten beschrieben wurden, sicherlich gegen 100 % gesteigert werden. Damit ist der positive AFP-Nachweis als wichtiges diagnostisches und differentialdiagnostisches Hilfsmittel speziell zur Früherkennung von Leberkarzinomen zu werten.

Darüber hinaus erlangt der AFP-Nachweis Bedeutung zur Differentialdiagnose teratomatöser Geschwülste, hier insbesondere unter der Voraussetzung dessen, daß embryonale Leberzellanteile enthalten sind.

Die quantitative AFP-Bestimmung ist sowohl für Verlaufuntersuchung bei inoperablen Prozessen als auch für die

Kontrolle nach Entfernung des Tumors von Wichtigkeit.
Sie vermag therapeutische Effekte darzustellen, als
auch prognostische Aussagen (Rezidiv!) zu machen.

Literatur

1. ABELEV, G.I.:
Study of the Antigenic Structure of Tumors.
Acta Unio internationalis contra cancerum 19
(1963) 80-82
2. ABELEV, G.I.; PEROVA, S.D.; KHRAMKOVA, N.I.;
POSTNIKOVA, Z.A. und IRLIN, J.S.:
Production of embryonal α -globulin by transplan-
table mouse hepatomas.
Transplantation 1,2 (1963) 174-180
3. ABELEV, G.I.:
Antigenic structure of chemically induced hepa-
tomas.
Progress in experimental tumor research, 7
(1965) 104-157
4. ABELEV, G.I., und BAKIROV, R.D.:
In vitro synthesis of serum embryonic antigens
by the lives.
Voprosy meditsinskoĭ Khimiĭ 13 (1967) 378-383
5. ABELEV, G.I.; ASSEKRITOVA, V.; KRAEVSKY, N.A.;
PEROVA, S.O., und PEREVODCHIKOVA, N.I.:
Embryonal serum α -globulin in cancer patients:
Diagnostic value.
International Journal of Cancer 2 (1967) 551-558
6. ABELEV, G.I.:
Production of embryonal serum α -globulin by hepa-
tomas: Review of experimental and clinical data.
Cancer Research 28 (1968) 1344-1350

7. ABELEV et al.:
Zitat aus SEPPÄLÄ (89).
Bjulleten'eksperimental'noj biologii i mediciny 4
(1971) 75
8. ABELEV, G.I.:
Alpha-Fetoprotein in Ontogenesis and its Association
with Malignant Tumors.
Advances in Cancer Research 14 (1971) 295-358
9. ALEXANDER, P.:
Fetal "Antigens" in Cancer.
Nature (London) 235 (1972) 137
10. ALPERT, M.E.; URIEL, J.; DE NECHAUD, B.:
Alpha-1 fetoglobulin in the diagnosis of human
hepatoma.
The New England Journal of Medicine 278 (1968)
984-986
11. ALPERT, M.E.:
 α_1 -Fetoprotein in Human Hepatoma.
Clinical Research 17 (1969) 461
12. ALPERT, E.; PINN, W.; ISSELBACHER, K.J.:
Alpha-Fetoprotein in a Patient with Gastric Car-
cinoma Metastatic to the liver.
The New England Journal of Medicine 285 (1971)
1058-1061
13. ALPERT, E.; HERSHBERG, R.; SHUR, P.H.; ISSELBACHER, K.:
 α -Fetoprotein in Human Hepatoma: Improved Detection
in Serum and Quantitative Studies using a new sen-
sitive Technique.
Gastroenterology 61 (1971) 137-143
14. ALPERT, E.; STARZL, TH.E.; SHUR, H.; ISSELBACHER, K.:
Serum α -Fetoprotein in Hepatoma Patients after
liver Transplantation.
Gastroenterology 61 (1971) 144-148

15. BABINOV, B.A., und SHAIN, A.A.:
Zitat aus ABELEV (8)
Voprosy onkologii (in press) (1971)
16. BAGSHAW, A.; PARKER, A.M.:
Age-distribution of α -fetoprotein in hepato-cellular carcinoma.
Lancet 2 (1970), 268
17. BALLAS, M.:
Yolk-Sac carcinoma of the ovary with α -fetoprotein in serum and ascitic fluid demonstrated by immunosmophoresis.
American Journal of Clinical Pathology 57 (1972) 511-516
18. BERGSTRAND, C., and CSAR, B.:
Demonstration of new protein in serum from the human fetus.
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 8 (1956) 174
19. BERGSTRAND, C.G.; CZAR, B.:
Paper Elektrophoretic Study of Human Fetal Serum Proteins with Demonstration of a New Protein Fraction
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 9 (1957) 277-286
20. BERSON, S.A., and YALOW, R.S.:
General principles of radioimmunoassay.
Clinica chimica acta Amsterdam 22 (1968) 51
21. BOURGEOUX, C.; MARTIN, F.; CABANNE, F., AUPECLE, P.; GUERRIN, J.:
Valeur Pratique de l'Alpha-Foeto-Proteine dans le Diagnostic et la Surveillance Post-operatoire des Tumeurs Embryonnales du Testicule.
Presse Medicale 79, Nr. 36 (1971) 1589-1590

22. BOURREILLE, J.; METAYER, P.; SAUGER, F.:
Existence d'alpha foeto protéine au cours
d'un cancer secondaire du foie d'origine
gastrique.
Presse Medicale 78 (1970) 1277-8
23. BURTIN, P.:
Les Proteines specifiques des cancers humains.
Nouvelle revue francaise d'hématologie. Paris
10 (1970) 335-338
24. CLARK, J.V.:
Serum α -1-fetoprotein in liver disease.
Lancet 1 (1970) 88
25. COONS, A.H., und KAPLAN, M.H.:
Localization of Antigen in Tissue Cells.
II. Improvement in a Method for Detection of An-
tigen by Means of Fluorescent Antibody.
Journal of Experimental Medicine 91 (1950) 1-13
26. DAVIES, B.J.:
Disc elektrophoresis. II. Method and application
to human serum proteins.
Annals of the New York Academy of Sciences (NY)
121 (1964) 404-427
27. ECONOMOPOULOS, P.:, THEODOROPOULOS, G.; SAKELLAROPOULOS, N.:
Alpha-fetoprotein in Greece and France.
Lancet 760 (1970) 1337
28. FOLI, A.; SHERLOCK, S., und ADINOLFI, M.:
Serum α_1 -fetoprotein in patients with liver
disease.
Lancet 2 (1969) 1267-1269

29. FOY, H.; KONDI, A.; PARKER, A.; STANLEY, R.; VENNING, D.:
The α -Fetoprotein Test in Pregnant women, women on
oral Contraceptives, Newborn Babies, and Pyrodoxene-
deprived Baboons
The Lancet 2 (1970) 1336-1337
30. GALDO, A.; CASADO, J. und TABAVERA, R.:
Demonstration of a new protein faction in the serum
of the human fetus by means of paperelectrophoresis.
Archives francaises de pediatrie (Paris) 16 (1959)
954-962
31. GEFFROY, Y.; BOUREILLE, J.; DENIS, Ph.; COLIN, R.;
METAYER, P.:
Summary of systematic search for α -1-fetoprotein
in 224 hepatic diseases.
Semaine des hôpitaux Paris 47 (1971) 1281-1285
32. GITLIN, D. and BOESMAN, M.:
Fetuses-Sepcific serum Proteins in several mammals
and their relation to human α -Fetoprotein.
Comparative biochemistry and physiology 21 (1967)
327-336
33. GITLIN, D.; BOESMAN, M.:
Sites of Serum α -Fetoprotein Synthesis in the Human
and in the Rat.
Journal of Clinical Investigation Vol 46, Nr. 6 (1967)
34. GITLIN, D.; PERRICELLI, A.; GITLIN, G.M.:
Synthesis of α -Fetoprotein by Liver, Yolk Sac., and
Gastrointestinal Tract of the Human Conceptus.
Cancer Research 32 (1972) 979-982
35. GÖTZ, H.:
Immunologische Plasmaprotein-Diagnostik
Walter de Gruyter (Berlin, New York), (1973)
31,71,81,705

36. GÖTZ, H., und BEGER, H.G.:
 α_1 -Foetoprotein (AFP)-Nachweis in biologischen
Flüssigkeiten bei primären Leberzellkarzinom.
Vortrag: 79. Tagung der Deutschen Gesellschaft für
Innere Medizin, Wiesbaden 1973
37. GOLD, P., und FREEDMAN, S.O.:
Specific carcinoembryonic antigens of the human
digestive system.
Journal of Experimental Medicine 122 (1965) 467
38. GRABAR, P.; WILLIAMS, C.H.:
Methode permettant l'étude conjuguée des proprié-
tés électrophorétiques et immunochimiques d'un
mélange de protéines; application au sérum sanguin.
Biochimica et Biophysica Acta 10 (1953) 193
39. GRABAR, P.; STANISLAWSKI-BIRENCWAJG, M.; OISGOLD, S.,
und URIEL, J.:
Immunochemical and Enzymatic Studies on Chemically
induced Rat Liver Tumors.
In: "Specific Tumor Antigens" (R.J.C. Harris ed.)
UICC Monograph Series, Vol. 2 pp 20-32 Munksgaard,
Copenhagen (1967)
40. HULL, E.W.; MOERTEL, C.G.; CARBONE, P.P.:
Serum α -Fetoprotein in Cancer Patients.
Clinical Research 17 (1969) 403
41. HULL, E.W.; CARBONE, P.P.; GITLIN, D.; O'GARA, R.W.:
Fetoprotein in Monkeys with Hepatoma.
Journal of the National Cancer Institute (Washington)
42 (1969) 1035-1044
42. HULL, E.W.; CARBONE, P.P.; MOERTEL, C.G., O'CONOR, G.T.:
Serum α -fetoprotein in the USA.
Lancet 1 (1970) 779

43. HUEBNER, R.J.; KELLOV, G.J. et al.:
Groupspecific (G_s) antigen expression of the C-type
RNA tumor virus genome during embryogenesis: Impli-
cations for ontogenesis and oncogenesis.
Proceedings of the National Academy of Sciences of
the United States of America (Washington) 67 (1970)
366-376
44. HOUSTEK, J.; MASOPUST, J.; KITHIER, K., and RADL, J.:
Hepatocellular carcinoma in association with a
specific fetal α_1 -globulin, fetoprotein.
The Journal of Pediatrics 72 (1968) 186-193
45. KIRSH, I.; WISE, R., und OLIVER, I.:
Postalbumin, a foetal-specific Rat Plasma Protein.
Purification Physicochemical and Immunological Studies,
Biochemical Journal (London) 102 (1967) 763-766
46. KITHIER, K., und PROKES, J.:
Fetal α_1 -globulin of rat serum.
Biochimica et Biophysica Acta 127 (1966) 390-399
47. KITHIER, K.; MASOPUST, J.; RADL, J.:
Fetal α -globulin of bovine serum differing from foetus.
Biochimica et Biophysica Acta (Amsterdam) 160 (1968)
135-137
48. KOHN, J.; MÜLLER, U.:
Serum α_1 -Fetoprotein in Liver Disease.
Lancet 1 (1970) 142
49. KOJIRO, M.:
Pathological Studies on Primary Carcinoma of the Liver.
A study of 39 Cases among 3890 Necropsies and a study
of Alpha-Fetoprotein in the Serum of 17 Cases.
The Kurume Medical Journal Vol 18, Nr. 4 (1971)

50. KOZOWER, M.; FAWAZ, K.A.; MILLER, H.M., und KAPLAN, M.M.:
Positive Alpha-Fetoglobulin in a Case of Gastric Carcinoma.
The New England Journal of Medicine 285 Nr. 19
(1971) 1059-1060
51. KRESNO, S.B.; GANDASOEBRATA, K., und KUMKE, P.:
Serum α -Protein in Indonesien.
Lancet 1 (1970) 1178
52. LAURELL, C.B.:
Quantitative estimation of proteins by elektrophoresis in agarose gel containing antibodies.
Analytical Biochemistry (NY) 15 (1966) 45-52
53. LEHMANN, F.G.:
Die Bedeutung von α_1 -Foetoprotein für die Diagnose von Lebertumoren.
Internist 11, Heft 10 (1970) 376-377
54. LEHMANN, F.G.:
Der Nachweis von α_1 -Fetoprotein bei internen Erkrankungen - aktueller Stand des Problems.
Internist 13 (1972) 332-339
55. MANCINI, G.; CABONARA, A., und HEREMANS, J.:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry 2 (1965) 235
56. MASJUKEVITCH, V.:
Zitat aus ABELEV (8).
Dissertation Thesis, Astrachkan (USSR) (1970)
57. MASOPUST, J.:
Ontogeny of Human Serum Proteins.
Babakova Sbirka, Prag, Vol 45 (1966)

58. MASOPUST, J.; KITHIER, K.; RADL, J.; KOUTECKY, J.
und KOTAL, L.:
Occurrence of fetalprotein in patients with neo-
plasms and non-neoplastic diseases.
International Journal of Cancer 3 (1968) 364-373
59. MASOPUST, J.; ZISKOUSKY, V., and KITHIER, K.:
Zitat aus ABELEV (8)
Proceedings of the Colloquium on protides of the
biological fluids (Brügge) (1971) in press.
60. MASSEYEFF, R.; SANKALÉ, M.; ONDE, M.; MENYE, A.;
CAMAIN, R.; QUENEM, C.; MAYDAT, C.; MATTERN, P.;
ANCELLE, P.; LEBLANC, L.:
Valeur de la recherche de l'alpha 1-foeto-protéine
sérique pour le diagnostic du cancer primitif du foie.
Bulletin de la Société médicale d'Afrique noire de
langue française (Dakar) 13 (1968) 537-548
61. MAWAS, C.; KOHEN, M.; LEMERLE, J.; BUFFE, D.;
SCHWEISGUTH, O.; und BURTIN, P.:
Serum α -1-foetoprotein (fetuin) in children with
malignant ovarian or testicular teratomas. Preli-
minary results.
International Journal of Cancer 4 (1969) 76-79
62. MAWAS, C.; BUFFE, D.; LEMERLE, J.:
Immunological research on L-alpha 1 fetal protein
or fetuin in primary tumors of the liver and malig-
nant teratomas of the child (18 positive cases).
Archives françaises de pédiatrie (Paris) 26 (1969)
779-790
63. MEHLMANN, D.J.:
Serum Alpha₁-Fetoglobulin with Gastric and Prosta-
tic-carcinomas.
New England Journal Medicine 285 (1971) 1060-1061

64. MURALT, G.A.; ROULET, D.L.A.:
Etude immunologique des protéines sériques
foetales humaines.
Helvetica paediatrica acta 16 (1961) 517-533
65. NECHAUD, B. de; ECONOMOPOULOS, P.; URIEL, J.:
Incidence of appearance of fetoproteins in the
serum of patients with various liver diseases.
Presse Medicale 77 (1969) 1945-1947
66. NEIDHARDT, M.; BURTIN, P.; BUFFE, D.:
Die Bedeutung des Nachweises von alpha-1-Feto-
protein im Rahmen der pädiatrischen Tumordiagno-
stik.
Klinische Wochenschrift 48 (1970) 1244-1245
67. NISHI, S.:
Isolation and characterization of a human fetal-
alpha-globulin from the sera of fetuses and a
hepatoma patient.
Cancer Research 30 (1970) 2507-2513
68. NISHIOKA, M.; IBATA, T.; OKITA, K.; HARADA, T., and
FUJITA, T.:
Localization of α -Fetoprotein in Hepatoma Tissues
by Immunofluorescence.
Cancer Research 32 (1972) 162-166
69. O'CONOR, G.T.; TATARINOV, J.S.; ABELEV, G.I., und
URIEL, J.:
A collaborative study for the evaluation of a
serologic test for primary liver cancer.
Cancer 25 (1970) 1091-1098
70. OSHIRO, Y.; EYLAR, E.M.:
Physical and chemical studies on glycoproteins.
III Microheterogeneity of fetuin a fetal calf
serum glycoprotein.
Archives of Biochemistry and Biophysics (NY), 127
(1968) 476-489

71. OUCHTERLONY, Ö.:
Diffusion-in-gel. Methods for immunological analysis.
Progress in Allergy 5 (1958) 1
72. PEDERSEN, K.O.:
Fetuin, a new globulin isolated from serum.
Nature (London) 154 (1944) 575
73. PIERCE, G.:
Differentiation of normal and malignant cells.
Federation proceedings 29 (1970) 1248-1254
74. PURVES, L.R.; MACNAB, M.; BERSON, I.:
Serum Alpha-Feto-Protein.
I. Immunodiffusion and Immuno-Assay Results in Cases of Primary Cancer of the Liver.
South African Medical Journal (1968) 1138-1141
75. PURVES, L.R.; BERSON, I.:
Serum-Alpha-Fetoprotein.
II. Correlation of Serum Levels with other Biochemical Parameters in Primary Cancers of the Liver.
South African Medical Journal (1969) 1110-1113
76. PURVES, L.R.; MACNAB, M.; BERSON, I.:
Serum α -feto-protein.
III. Elektrophoresis of sera from cases of primary cancer of the liver: an electrophoretic variant.
South African Medical Journal 43 (1969) 1194-1196
77. PURVES, L.R.; BERSON, I., und GEDDES, E.W.:
Serum alpha-fetoprotein and primary cancer of the liver in man.
Cancer 25 (1970) 1261-1270

W. PETERS, L.R., GENNES, E.W.:

A sensitive test for Alpha-Fetoprotein.

W. PETERS, M.D., AGUIVEDO, M.S., and MANSO, C.:

Human Alpha-Fetoprotein and variant alkaline phosphatase in human hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer* 6 (1970) 383-387

W. PETERS, E. GENNES, H.S.:

Human and alpha-fetoproteins in menschlichem Serum und seine partielle Isolierung. *Klinische Wochenschrift* 51 (1971) 43-53

W. PETERS, H.S.:

A method for increasing the sensitivity of immunological quantitation of proteins in agar gel. *Journal of the World Health Organization* 40 (1969) 21-24

W. PETERS, H.S., and GENNES, E.W.:

Immunological and chemical properties of human-alpha-fetoprotein. *International Journal of Cancer* 7 (1971) 218-225

W. PETERS, S. SEPPALA, M.; PIHKO, H.; VUOPIO, P.:

Human Alpha-Fetoprotein in serum and urine from tumor-bearing and patients with hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer* 8 (1971) 283-288

84. RUOSLAHTI, E.; SEPPÄLÄ, M.:
Studies of carcinofoetal Proteins.
III Development of a Radioimmunoassay for α -Feto-
protein. Demonstration of α -Fetoprotein in Serum of
Healthy Human Adults.
International Journal of Cancer 8 (1971) 374-383
85. SANKALE, M.; MASSEYEFF, R.; CAMAIN, R.; QUENUM, C.,
ANCELLE, J.-P., et LEBLANC, L.:
Le diagnostic du carcinome primitif du foie par la
mise en évidence dans le sérum d'une alpha globulin
embryonnaire.
La Presse Medicale 76 (1968) 2047-2049
86. SANKALE, M.; MASSEYEFF, R.; TEYSSIER, P.:
Etude de la production d' α -fetoprotéine au cours de
l'évolution du carcinome primitif du foie.
Archives Francaises des Maladies de l'Apperrielle
Digestive 60 (1971) 615-628
87. SAUGER, F.; DUVAL, C.; FONDIMARE, A.; MATRAY, F.;
BUFFE, D.:
Systematic Analysis of α -Foeto-Protein in 5000 Sera.
Revue Europeenne D'études Cliniques et Biologiques 16
(1971) 471-473
88. SCHEIDEGGER, J.:
Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse.
International archives of Allergy and applied immu-
nology 7 (1955) 103
89. SEPPÄLÄ, M.; RUOSLAHTI, E.:
Radioimmunoassay of maternal serum alpha fetoprotein
during pregnancy and delivery.
American Gynaecological and Obstetrical Journal 112
(1972) 208-212

1. The first of the three cases is the case of a
man who is a member of a family and who is
a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family

2. The second of the three cases is the case of a
man who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family

3. The third of the three cases is the case of a
man who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family

4. The fourth of the three cases is the case of a
man who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family

5. The fifth of the three cases is the case of a
man who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family

6. The sixth of the three cases is the case of a
man who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family

7. The seventh of the three cases is the case of a
man who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family

8. The eighth of the three cases is the case of a
man who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family
and who is a member of a family and who is a member of a family

98. STANISLAWSKI-BIRENCWAJG, M.; URIEL, J.; und GRABAR, P.:
Association of embryonic antigens with experimentally induced hepatic lesions in the rat.
Cancer Research 27 (1967) 1990-1998
99. STANISLAWSKI-BIRENCWAJG, M.:
Etude immunochimique d'antigenes embryonnaires du rat.
Comptes Rendus hebdomadaires des séances de l'academie des sciences (Paris) 260 (1965) 364-366
100. SVEDBERG, TH., und ANDERSSON, K.I.J.:
Private Mitteilung an PEDERSEN (72)
101. TATARINOV, J.U.S.:
Detection of embryospecific α -globulin in the blood sera of patients with primary liver tumor.
Voprosy meditsinskoi khimii 10 (1964) 90-91
102. TATARINOV, J.U.S.:
New data on the embryo-specific antigenic components of human blood serum.
Voprosy meditsinskoi khimii 10 (1965) 584-589
103. TATARINOV, J.U.S.:
Content of Embryo-Specific α -globulin in fetal and neonatal sera and sera from redult humans with primary carcinoma of the liver.
Translated Supplement Federation Proceedings 25 (1966) 344-346
104. TATARINOV, J.U.S.; NOGALLES, A.M.:
Diagnostic significance of detecting embryo specific α -globulin in the serum of hepatoma patients.
Voprosy onkologii 12 (1966) 26-29
105. TATARINOV, J.U.S.:
Zitat aus ABELEV (8)
Vestnik Akademii Medizini Nauk SSSR 25 Nr. 9 (1970) 68-72

106. URIEL, J.; NECHAUD, B. DE:
Antigènes embryonnaires et cancer du foie chez
l'homme. Association de l' α -foetoprotéine sérique
avec l'hépatome primaire.
Comptes Rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences (Paris) 265 (1967) 75
107. URIEL, J.; NECHAUD, B.; STANISLAWSKI-BIRENCWAJG, M.;
MASSEYEFF, R.; LEBLANC, L.; QUENUM, C.; LOISILLIER, F.;
GRABAR, P.:
Le Diagnostic du cancer primaire du foie par des
méthodes immunologiques.
La Presse Médicale 76 (1968) 1415-1417
108. URIEL, J.:
Transitory liver antigens and primary hepatoma
in man and rat.
Pathologie et biologie (Paris) 17 (1969) 877-884
109. URRUTIA, CO.:
Immunochemical study of fetal cord sera: detection
of α - and β -fetal serum proteins associated with
cancer.
Medical annals of the district of Columbia 41 (1972)
231-235
110. VAN FURTH, R.; ADINOLFI, M.:
In vitro synthesis of the fetal α_1 -globulin in man.
Nature (London) 222 (1969) 1296-1299
111. WEBER, K.; OSBORN, M.:
The Reliability of Molekularweight Determinations
by Dodecylsulfatepolyacrylamide Gel Elektrophoresis.
Journal of Biological Chemistry 224 (1969) 4406-4412
112. WISE, R.W., and OLIVER, I.T.:
Sites of Synthesis of Plasma Proteins in the Foetal Rat.
Biochemical Journal (London) 100 (1966) 330-333

Frau Professor Dr. med. Hilde G ö t z
danke ich für die Einführung in die Thematik
dieser Arbeit sowie für ihre stets hilfsberei-
te Unterstützung bei der Bewältigung theoreti-
scher und praktischer Probleme bei der Durch-
führung.

LEBENS LAUF

geboren am 19. August 1941 in Alt-Landsberg

Vater Dipl.Ing. Fritz Petrasch

Mutter Ida Petrasch, geb. Brandt

Schulbildung 4 Jahre Volksschule in Herne (Westf.)
und Recklinghausen (Westf.)
3 Jahre math.nat. Gymnasium in Recklinghausen (Westf.)
Abitur Februar 1962 am math.nat. Gymnasium in Hamm (Westf.)

Studium Immatrikulation April 1962 an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Studienfach Zahnmedizin
Nach 5 Fachsemestern Studienortwechsel nach Berlin und Immatrikulation an der FU im November 1964
Physikum März 1966
Klinische Semester ebenfalls an der FU Berlin
1969 Staatsexamen und Approbation
Nach der Approbation 3 Jahre Tätigkeit als Assistent bei einem niedergelassenen Zahnarzt.
Zur Zeit tätig als Zahnarzt im Angestelltenverhältnis.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

